



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 April 2016  
EMA/PRAC/224940/2016  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis 17. März 2016

Der Wortlaut der Produktinformationen in diesem Dokument ist dem Dokument mit dem Titel „Empfehlungen des PRAC zu Signalen“ entnommen, das den gesamten Text zu den Empfehlungen des PRAC für die Aktualisierung der Produktinformationen sowie einige allgemeine Anleitungen zum Umgang mit Signalen enthält. Es kann [hier](#) aufgerufen werden (nur in Englisch).

### 1. Axitinib (INLYTA) – Nephrotisches Syndrom (EPITT- Nr. 18484)

Neu in die Produktinformation einzufügender Text ist unterstrichen. Derzeit vorhandener, jedoch zu streichender Text, ist ~~durchgestrichen~~.

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

Abschnitt 4.4

##### Proteinurie

In klinischen Studien mit Axitinib wurde über Proteinurie, einschließlich der Schweregrade 3 und 4, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie werden Untersuchungen auf Proteinurie empfohlen. Bei Patienten, die eine mäßige bis schwere Proteinurie entwickeln, soll die Dosis reduziert oder die Axitinib-Behandlung vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Axitinib sollte abgesetzt werden, wenn beim Patienten ein nephrotisches Syndrom auftritt.

#### Packungsbeilage:

Es sind keine Änderungen an der Gebrauchsinformation notwendig.



## 2. Mercaptopurin (XALUPRINE); Azathioprin – lymphoproliferative Erkrankungen (EPITT-Nr. 18503)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Mercaptopurin und Azathioprin):

#### Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mutagenität und Karzinogenität/Karzinogenität.

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich <Azathioprin> <Mercaptopurin>, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere) sowie In-situ-Karzinome der Cervix uteri. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde berichtet, dass ein Absetzen der Immunsuppression unter Umständen zu einer teilweisen Regression der lymphoproliferativen Erkrankung führt.

Ein Behandlungsschema mit mehreren Immunsuppressiva (einschließlich Thiopurine) sollte daher mit Vorsicht angewendet werden, da es zu lymphoproliferativen Erkrankungen, darunter solchen mit berichteten Todesfällen, führen könnte. Eine Kombination mehrerer gleichzeitig angewendeter Immunsuppressiva erhöht das Risiko für Epstein-Barr-Virus (EBV) bedingte lymphoproliferative Erkrankungen.

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Mercaptopurin)

#### Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Makrophagenaktivierungssyndrom.

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung (nicht zugelassene Indikation). Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Mercaptopurin eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten dieser Erkrankung. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so bald wie möglich erfolgen und die Behandlung mit Mercaptopurin ist abzusetzen. Ärzte sollten auf Symptome für Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Azathioprin)

#### Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Makrophagenaktivierungssyndrom.

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung. Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Azathioprin eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten dieser Erkrankung. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so bald wie möglich erfolgen und die Behandlung mit Azathioprin ist abzusetzen. Ärzte sollten auf Symptome für Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

## **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Mercaptopurin und Azathioprin):**

### **Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen**

*Gutartige und bösartige Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)*

Selten: Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und In-situ-Karzinom der Cervix uteri (siehe Abschnitt 4.4).

### **Packungsbeilage (Mercaptopurin und Azathioprin)**

#### **2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal >, bevor Sie X <einnehmen> <anwenden>.

Wenn Sie eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, könnte sich Ihr Risiko für folgende Erkrankungen durch die Einnahme von <X> erhöhen:

- Tumore, einschließlich Hautkrebs. Wenn Sie <X> einnehmen, vermeiden Sie es daher, sich übermäßigem Sonnenlicht auszusetzen, tragen Sie Schutzkleidung und verwenden Sie schützende Sonnencreme mit einem hohen Lichtschutzfaktor.
- Lymphoproliferative Erkrankungen
  - Die Behandlung mit <X> erhöht Ihr Risiko, an einer bestimmten Art von Krebs zu erkranken, die „lymphoproliferative Erkrankung“ genannt wird. Bei Behandlungsschemata, die mehrere Immunsuppressiva (einschließlich Thiopurine) enthalten, kann dies zum Tod führen.
  - Eine Kombination mehrerer gleichzeitig angewendeter Immunsuppressiva erhöht das Risiko für durch Virusinfektionen verursachte Erkrankungen des Lymphsystems (durch das Epstein-Barr-Virus [EBV] bedingte lymphoproliferative Erkrankungen).

Die Einnahme von <X> kann Ihr Risiko für Folgendes erhöhen:

- Auftreten einer schweren Erkrankung, die „Makrophagenaktivierungssyndrom“ genannt wird (exzessive Aktivierung weißer Blutkörperchen, die mit Entzündungen einhergeht) und in der Regel bei Menschen mit bestimmten Arten von Arthritis auftritt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören:

Selten (betrifft weniger als 1 von 1 000 Personen)

- verschiedene Arten von Krebs, einschließlich Blut-, Lymph- und Hautkrebs

### 3. Tigecyclin (TYGACIL) – Hypofibrinogenämie (EPITT-Nr. 18479)

Neu in die Produktinformation einzufügender Text ist unterstrichen. Derzeit vorhandener, jedoch zu streichender Text, ist ~~durchgestrichen~~.

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

##### 4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Hypofibrinogenämie

#### Packungsbeilage

##### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit sind (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Niedrige Konzentrationen von Fibrinogen (einem an der Blutgerinnung beteiligten Protein) im Blut